

# 未熟児呼吸窮迫症候群(RDS)に対する外因性サーファクタント(S-TA)投与がもたらす呼吸機能の変化に関する研究

著者	堺 武男
学位授与機関	Tohoku University
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/54623">http://hdl.handle.net/10097/54623</a>

博 士 論 文

---

未 熟 児 呼 吸 窮 迫 症 候 群 ( R D S ) に 対 す る 外 因  
性 サ ー フ ァ ク タ ン ト ( S - T A ) 投 与 が も た ら す 呼  
吸 機 能 の 変 化 に 関 す る 研 究

---

---

東 北 大 学 医 学 部 附 属 病 院 小 児 科

堺 武 男

---



①

Abbreviations

博士論文

a/A<sub>0</sub> : arterial-Alveolar P<sub>50</sub> ratio

BPD : Bronchopulmonary Dysplasia

C<sub>aw</sub> : Chest Wall Compliance

C<sub>dyn</sub> : Dynamic Compliance

未熟児呼吸窮迫症候群 (RDS) に対する外因性サーファクタント (S-TA) 投与がもたらす呼吸機能の変化に関する研究

MAP : Mean airway pressure

O<sub>2</sub>/I ratio : Inspired / Inspired ratio

PDA : Patent Ductus Arteriosus

PEEP : Positive End-Expiratory Pressure

PiP : Peak Inspiratory Pressure

Res : Airway Resistance

RCS : 東北大学医学部附属病院小児科

s-PDA : significant PDA

S-TA : Surfactant TA (To women Tokyo - Asta)

T<sub>exp</sub> : Time Constant

T<sub>i</sub> : Inspiratory Time

VE : Ventilatory Index

V<sub>T</sub> : Tidal Volume

堺 武男

## Abbreviations

- a/PO<sub>2</sub> : arterial-Alveolar PO<sub>2</sub> ratio
- BPD : Bronchopulmonary Dysplasia.
- C<sub>cw</sub> : Chest Wall Compliance.
- C<sub>dyn</sub> : Dynamic Compliance.
- C<sub>L</sub> : Lung Compliance.
- C<sub>rs</sub> : Total Respiratory System Compliance.
- C<sub>st</sub> : Static Compliance.
- FRC : Functional Residual Capacity.
- MAP : Mean airway pressure.
- O/I ratio : Output / Intake ratio.
- PDA : Patent Ductus Arteriosus.
- PEEP : Positive End-Expiratory Pressure.
- PIP : Peak Inspiratory Pressure.
- Raw : Airway Resistance.
- RDS : Respiratory Distress Syndrome.
- s-PDA : significant PDA.
- S-TA : Surfactant TA . ( TA means Tokyo - Akita )
- T<sub>c</sub> : Time Constant.
- T<sub>i</sub> : Inspiratory Time
- VI : Ventilatory Index.
- V<sub>T</sub> : Tidal Volume.



はじめに

呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome: 以下 RDS) は発達した最新の新生児医療に於ても未だ死亡率が高く治療困難な疾患のひとつである。この RDS の原因については、1959 年 Avery & Mead<sup>1)</sup> が RDS で死亡した児の肺胞表面の表面張力が異常に高い事実から、肺表面活性物質 (Surface active substance: Surfactant) の欠如が RDS の原因であろうと推測した。その後この Surfactant に対する研究が進み、本邦において Fujiwara<sup>2)</sup> らが生成した牛蛋白を用いた半合成人工 Surfactant (以下 S-TA) が 2 年間に亘る臨床応用試験に成功し<sup>3)</sup> (1984.6-1986.6, 本研究の一部も参加)、人工 Surfactant 実用化への道を開いた。

この S-TA 補充の臨床効果は殆どの例で投与直後より見られるが、その一方で補充後も尚嚴重な呼吸管理を要する症例も存在する。RDS の病因が Surfactant 欠乏のみであれば S-TA

補充が全てを解決するが，現実の症例間の改善度の差の存在はRDSの病態解明の複雑さを同わせる．この原因として，RDS症例間に肺の機構の差が存在し，それにより呼吸機能に差が出るのが想定しうるが，それらに関する検討は未だ不十分である．

そこで本研究は，RDSに対するS-TA補充療法の臨床的効果と呼吸機能の推移を経時的に測定することにより，RDS症例間の改善度の差の原因について検討した．

#### 研究目的

RDSに対する外因性Surfactant補充療法としてS-TAを投与し，臨床的指標と呼吸機能を経時的に測定する．その測定結果からRDS肺に対するS-TA補充による呼吸機能の変化について検討する．同時に，外因性Surfactant補充療法時のRDS肺の機構上の変化について考察し，これらを通じてRDS呼吸管理上の適切な設定条件の確立を目的とする．

#### 対象と方法



## 1. 対 象

1986.1より1990.12までの5年間に東北大分娩部新生児室に入院となった児は938名であり、呼吸障害を伴って人工換気の対象となった児は151例(16.1%)、死亡数は63例であった(6.7%)(表1)。この内RDSと診断を受けたのは65例であり、62例が呼吸管理を受け(62/151:41.1%)、この62例のRDS中58例がS-TAの投与を受けている。また、RDSと診断されないが重症の呼吸障害のため他に12例が同様の投与を受けている(計70例)。

このRDS児65例中23例が死亡し(35.4%)、その内7例はRDS以外の致死合併症によった(表2)。

本研究ではこのRDS65例中S-TA投与を受け且つ生存した42例中、①出生4時間以内にS-TAが投与され、②動脈管開存症(以下PDA)以外の呼吸機能に影響する合併症が無く、③動脈ラインが留置され、④経時的呼吸機能測定が可能な条件を満たし、且つ⑤超未熟児の

特殊性を除く，為出生体重750g以上の5条件を満たす児22例を対象とした．

これら22例に対しS-TAは次の要項で投与した．まず13例に対し従来法である出生時一回投与を施行し，次に他の9例に対し出生後24時間に再投与による量的再補充を行い，その効果を2群について検討した．

この投与法の選択については少なくともいずれかの親の了解を得ている．

## 2. RDS の 診 断

RDS の 診 断 は ， 羊 水 又 は 胃 内 吸 引 液 を 用 い Shake test<sup>4)</sup>，Micro Bubble Test<sup>5)</sup>，Single Step Shake Test<sup>6)</sup> AFLM<sup>7)</sup>等のSurfactant定性，定量試験を用い，これに臨床所見（チアノーゼ，多呼吸，陥没呼吸，呼気性呻吟）と胸部レ線とによって総合的に診断した．

## 3. 人 工 Surfactant 投 与

人工SurfactantはFujiwaraらの開発によるsurfactant TA<sup>2)</sup>を基に，東京田辺（株）が1987.11より市販したサーファクテン<sup>R</sup>を使



用した。本剤はリン脂質を85%以上含む粉末であり、1バイアルにS-TAとして120mgを含んでいる。これを、生理的食塩水3mlに溶解し懸濁液とし、気胸等の原因となりうる細片を完全に溶解除去した後、120mg/kgを投与した。

投与方法は、児がRDSと診断された直後に行ない、まず児の体位を左右側臥位の各々頭部殿部挙上、更に仰臥位の計5体位とし、各体位毎に0.6ml/kgを1mlの注射筒を用い、4Fr.の栄養チューブを通じて気管チューブから気道内に投与し、baggingによって肺内へ押し込んだ。一部状態不穩の児は左右正面の3体位のみの変換とし、1.0ml/kgを各体位毎に同様の方法で投与した。一回投与に要する時間は1分以内を目標とし、全投与時間は5分以内とした。

投与中の呼吸条件は、純酸素を用い、投与直前の換気条件より最大吸気圧（以下PIP）で5cmH<sub>2</sub>O、終末呼気圧（以下PEEP）で1-2cm

H<sub>2</sub>O 高めとなる様にマノメーターで圧を測定し、Jackson-Rees による bagging で調節した。また、投与後の気管内吸引は、S-TA 自体の吸引を極力避けるため、PaCO<sub>2</sub> の異常な上昇を見ない限りは投与後 2 時間迄施行しなかった。

#### 4. 臨床的指標の測定

動脈血液ガスは児の橈骨動脈または臍帯動脈にラインを留置、血圧測定と同時に採血ラインとし、採血後直ちに chiba-corning 170 にて計測した。この値と設定中の換気条件より平均気道内圧 (mean airway pressure: MAP<sup>8)</sup>)、酸素化指数 (oxygenation index: OI<sup>9)</sup>)、動脈肺胞酸素分圧比 (arterial alveolar O<sub>2</sub> ratio: a/APO<sub>2</sub>) を測定した。尚、これらは下記の式より算定した。

$$\textcircled{1} \text{ MAP} = f \cdot (\text{PIP} - \text{PEEP}) \cdot \text{Ti} / 60 + \text{PEEP}$$

( f:呼吸回数, Ti: 吸気時間 )

$$\textcircled{2} \text{ V.I} = (\text{FiO}_2 \cdot \text{MAP} / \text{PaO}_2) \cdot 100$$

$$\textcircled{3} \text{ a/A PO}_2 = \text{PaO}_2 / \text{PAO}_2$$



( $P_{A O_2}$  : 肺胞内酸素分圧

$$= 713 \cdot F i O_2 - P a C O_2 / 0.8)$$

## 5. 呼吸機能の測定

呼吸機能の測定は ①  $V_T$ , ②  $R_{aw}$ , ③  $C_{ST}$ , ④  $T_c$  の4項目について施行した。方法はOEM社製のFleish"00"のPneumotachograph(死腔:1.7 ml, 抵抗:11 cmH<sub>2</sub>O/lps, 信頼流速範囲:0-125 ml/s)を児の気管チューブに接続し, 児の自発呼吸をHyperventilationによって抑制した上で完全な調節呼吸とする。この呼吸を, 圧縮空気によって開閉し, 電磁弁で制御可能なオクルージョンバルブ(死腔:1 ml, 抵抗:7.5 cmH<sub>2</sub>O/lps)によって吸気終末を短時間(約0.5-0.8秒)閉塞し, 一定の閉塞圧を得る。次にこれを大気圧に開放し最大受動呼吸を得, その結果をアイビジョン社製呼吸モニターVM8400に接続し, NEC社製PC-9801のコンピュータにて分析した(図1, 2, 3)。具体的には, まずPneumotachographによって流速と圧差を測定し, 気量(V)を得る。この

V を圧変化  $\{ \Delta P = P_{occ} ( \text{閉塞時気道内圧} ) - PEEP \}$  で除すことにより  $C_{ST}$  を測定する。実際には閉塞圧は一定であり，呼気は大気に開放され， $PEEP=0$  であるため  $\Delta P = P_{occ}$  となる ( $C_{ST} = V / P_{occ}$ )。この得られる compliance は全肺 compliance (以下  $C_{rs}$ ) であるがこの  $C_{rs}$  と肺 compliance ( $C_L$ )，胸郭 compliance ( $C_{cw}$ ) の間には次の関係が成り立つ。

$$1 / C_{rs} = 1 / C_L + 1 / C_{cw}.$$

ここで，未熟児では  $C_{cw}$  が  $C_L$  に比して極めて高く<sup>10)</sup>， $C_L$  の低い RDS に於ては特にその差が顕著であることから，ここでの  $C_{rs}$  は  $C_L$  を示している。更に， $C_{cw}$  は短期間には変化が無い為， $C_{rs}$  の変化は  $C_L$  の変化そのものを反映し，従って  $C_{rs} = C_L = C_{ST}$  である。

また肺内の圧変化は，compliance は肺気量に，抵抗は気流速度に各々比例することより，呼吸筋の作り出す圧 P は

$$P = (1 / C_{ST}) \cdot V + R_{aw} \cdot F \text{ で表現される。}$$

( V: 肺気量，F: 流速 )



ところで，この閉塞法では受動呼吸であり  $P=0$  である．故に  $-V/F = CR$  となる．この左辺  $V/F$  は  $F-V$  curve の傾きであり，右辺  $C \cdot R$  は時定数 ( $T_c$ ) を表わす．この得られた  $T_c$  と  $C_{sT}$  により気道抵抗を求めた ( $R_{aw} = T_c / C_{sT}$  : 図4) ．

1 回換気量 ( $V_T$ ) については，自発呼吸を抑制している為，測定時点での換気圧による 1 回換気量，即ち調節呼吸中の一回呼吸量とした．

尚，気管チューブは全例 Portex<sup>R</sup> の内径 3mm を用い，長さは 13cm に統一した．

また換気装置は，全例 pressure limited, time cycle, constant flow 型の新生児用人工換気装置 (Sechrist 社製 Infant Ventilator Model IV-100B，又は Infrasonic 社製 Infant star) を用いた．

測定時の換気条件は，PIP 15cm，PEEP 2cm とし， $T_i$  は 0.5sec とし，呼吸回数は可能であれば 20bpm に統一したが，条件変更で児の状

態の悪化が予想される場合は測定時の条件のままとした。これは圧においても同様である。FiO<sub>2</sub>は測定時の条件のままとし、流量は8 L/minとした。

以上の測定を一症例についてRDSと診断された時点、即ちS-TA投与直前から投与後2, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120時間迄の10回施行した。測定は、一回について5呼吸以上行ない、そのうち信頼しうる最低4測定以上の値の平均値を算出し結果とした。測定中、自発呼吸が混在したもの、極度に値が外れたものについては除外した。

本研究に於て、呼吸機能測定を初回投与後120時間迄とした理由は、第一には、RDS児では出生72-96時間には内因性Surfactantが肺胞表面に分泌されること<sup>11, 12)</sup>。第二には、120時間以上にわたる呼吸管理では、未熟肺に対してSurfactant欠乏以外の影響、即ちBPD<sup>13)</sup>に代表される慢性肺疾患発生の可能性が大となり、測定値の適格性を欠く危険



性がある事による。

120 時間前に抜管された児については，測定は抜管時迄とした．その結果，96時間値，120時間値については症例数は各々6となっている．

尚，これらの呼吸機能測定結果の正常値の指標として，RDS 以外の原因で呼吸管理を要し，レ線上，肺実質に病変を持たないと考えられた極小未熟児8例の測定結果を用いた（表3）．

呼吸管理中の合併症である間質性肺気腫，気胸等の air leak，また気管支肺異形成（以下BPD），Wilson-Mikity 症候群等の慢性肺疾患は全て呼吸機能を低下させる為，これらの所見が得られた時点よりその測定結果は対象から除外した．また著明な肺高血圧による右→左 shunt の存在するものも除外した．

PDA の診断は臨床的には心雑音，bounding pulse, hyperdynamism の存在，胸部レ線による肺鬱血所見を参考としつつ<sup>14)</sup>，主には超

音波診断，特に color doppler 法によった．  
これらにより血行動態に影響を及ぼすと考えられる PDA を significant PDA (以下 s-PDA) とした．

本研究期間中，対象 RDS 児に対してステロイド剤，Xanthine 製剤，Doxapram 等の呼吸機能に影響を及ぼすと考えられる薬物，また測定目的の筋弛緩剤，鎮静剤も投与されていない．

検定は Student の t 検定と，一部カイ 2 乗検定を用い， $p < 0.05$  を有意と判定した．

## 結果

対象となった RDS 22 例中，1 回投与群 13 例と 2 回投与群 9 例の詳細を表 4 に示す．両群間に在胎週数，出生体重，S-TA の初回投与時間，呼吸管理時間，PDA，BPD の発生頻度について差は認めない．また，二回投与群での二回目投与の平均は初回投与後 21.2 時間であった．

まず，これらの 22 例について S-TA 投与前か



ら投与120時間迄の臨床的指標である①MAP, ② $0.1$ , ③ $a/APO_2$ , の推移を示す.

#### ① MAP

MAPは両群共にS-TA投与前値と比較して24時間迄に有意の低下を示し( $P < 0.01$ ), 殆どの症例で投与後24時間以内に5以下とすることが可能であった( $16/22, 73\%$ ). その後はほぼ一定の値で推移し, 抜管時のMAPは $2.6 \sim 3.1$ であった(図5). この両群間には有意の差は認めていない.

#### ② $0.1$

$0.1$ は2回投与群でやや改善が遅れているが, 両群共投与後2時間より既に有意の低下を認め, その値は既に12時間値で軽症と分類される5以下となり<sup>3)</sup>, それ以降徐々に低下し72時間以降両群はほぼ同一の値となった. 経過中に再上昇は認めず, 両群間には有意差は認めていない(図6).

#### ③ $a/APO_2$

$a/APO_2$ は, 一回投与群ではS-TA投与前値と

投与後の値とでは有意差を持って上昇し，その後も72時間迄上昇を続けたが，24時間以降は有意差は示さず，抜管時の値でも正常値と考えられる0.75迄は達しなかった．また，二回投与群でも投与後の上昇は一回投与群と同様ではあったが，この上昇に有意差は無く，一貫して一回投与群に比して低値であった．しかしながら，両群間に有意差は認めていない（図7）．

次に，この両群22例のS-TA投与後の経時的呼吸機能の測定結果について検討した．

④ 1 回換気量 ( $V_T$  : ml/kg)

$V_T$ は，一回投与群では投与後より増加を持続し，48時間値より正常範囲と考えられる7ml/kg以上となった．二回投与群では36時間値で12時間値に対して有意差を持って低下したが ( $P < 0.05$ ) その後は上昇を続け，96時間値で正常範囲と考えられる7ml/kg以上となった（図8）．

⑤ 気道抵抗 ( $R_{aw}$  : cmH<sub>2</sub>O/L/sec)



気道抵抗は一回投与群では120時間を通じて有意の変化を示さず，ほぼ一定の値で経過した．二回投与群では36時間値で増加したがこれは有意差は持たず，全体の傾向としてはほぼ一定値で経過した（図9）．

③ 静的肺 compliance ( $C_{ST}$ )

$C_{ST}$  は一回投与群では投与6時間より有意の上昇を見，以後24時間で一旦低下したがその後は上昇を続け，36時間以降一貫して0.7を越えて経過した．一方，二回投与群では初回投与後12時間値より有意に上昇した．2回目投与時の24時間値では両群間に有意差は無いが，その前後の12, 36時間値では二回投与群の $C_{ST}$ が有意の低値を示した ( $P < 0.05$ ) ．

それ以降は両群間に有意差は無くほぼ同様の経過であったが，二回投与群の正常化には96時間を要し，120時間値で著明に上昇した．抜管時の $C_{ST}$ は0.9前後であり両群共120時間値に対応していた（図10）．

④ 時定数 ( $T_c$ )

時定数は一回投与群では2時間値でS-TA投与前値に対して有意の上昇を示したが、ほぼ一定値で経過し、二回投与群では有意の変化は示さず、両群間にも有意差は認めなかった(図11)。

次に、この22例についてSurfactant以外で呼吸機能に影響を及ぼすと考えられる要因として肺間質の水分動態、s-PDAの影響、について検討した。

第一に肺間質の水分動態についてであるが、これは直接測定法が無い為、出生後120時間の尿量の推移で間接的に検討した。まず対象RDS22例に対して、在胎週、出生体重に差が無く、同時期に入院した非RDS極小未熟児22例(表5)の出生120時間迄の尿量をLangman<sup>15)</sup>らの報告に準じ、intakeとoutputの比であるO/I ratioを8時間毎に比較した。この利尿期は $O/I \geq 0.8$ とした。その結果、非RDS極小未熟児では出生16時間に利尿期を迎え、RDS児ではそれより約16時間遅れた出



生後32時間であった ( $P < 0.05$ ) . しかし利尿開始後は両者間に有意差は見られず尿排泄は良好であった (図12) . また一回投与群と二回投与群との間のO/I比に有意差は無かった (図13) .

次に, s-PDA について検討した .

s-PDA は今回の22例中7例に認められたが (一回投与群3例, 二回投与群4例) , このPDA (+) 7例とPDA (-) 15例の間には $C_{ST}$ の有意差は見られなかった (図14) .

また, 本研究での呼吸機能測定時の条件の差が測定結果に与える影響について検討した . 本測定法では, PEEPは影響せず, flowも一定であり, 問題となるのはPIPである . そこで, 肺疾患以外の種々の理由で工換気を施行された未熟児4例について, PIPを変更させ呼吸機能測定値に対する影響を見た . その結果, PIPの変化に対して,  $R_{aw}$  はほぼ一定の傾向を見せ,  $V_T$  は圧が18 cmH<sub>2</sub>O以上で有意に増加したが $C_{ST}$ には有意の変化は無かった

( 図 15 ) .

## 考 案

RDS は肺 Surfactant の欠乏を主因とし，多彩な病態を呈する疾患であるが，外因性 Surfactant 補充療法はこの RDS に対して最も適切な治療方法であると考えられる．しかしながら，この外因性 Surfactant として S-TA が開発され，その投与が多数行われている本邦においても，RDS に対する S-TA 投与後の呼吸機能の推移についての報告は殆ど無く，わずかに田村ら<sup>16)</sup>の4例の報告を見るのみである．また本研究の如く，複数回投与との比較試験についての報告は無い．この原因の大部分は未熟児呼吸機能の測定の困難性にあると考えられるが，本研究はこの呼吸機能測定を経時的に施行し評価したのみならず，投与量，時期の差を見た最初のものと考えられる．

本研究からは RDS 児に対する S-TA 投与については臨床的指標となる MAP, O.I, a/APO<sub>2</sub> は，



その殆どが投与後2時間値より有意の改善を示し、これは一回投与、二回投与の両群共、経過中悪化する事無く維持され、効果の持続を示した。

a/APO<sub>2</sub>については、投与後直ちに上昇したが、抜管まで正常域には達しなかった。これは呼吸管理条件が、可能な限りPaO<sub>2</sub>を正常下限に維持しhyperoxiaを避けた設定としたことの影響と考えられ、酸素化不良の反映では無いと考えられた。

一方、同時に測定された呼吸機能の結果はそれぞれ特有の動きを示した。

V<sub>T</sub>が終始一定値であった理由は、換気条件、特にPIPを可能な限り緩徐にした影響であり、96時間以降の上昇はC<sub>ST</sub>の動きの反映と思われる。肺胞疾患であるRDSの病態にほぼ無関係と考えられる気道抵抗は、大きな変化は示さず、従ってTcはC<sub>ST</sub>を良く反映したと考えられる。以上の如く、呼吸機能4項目の比較検討からは、Raw、Tcはほぼ一定であり、

$V_T$  は  $C_{ST}$  の動きの結果と考えられることから、RDS 肺の呼吸機能の推移を最も良く反映する指標は  $C_{ST}$  であると言える。

以上の結果から、S-TA投与後のRDS肺の呼吸機能の推移を一回投与群についてこの $C_{ST}$ の改善で見ると、臨床的指標の改善から1日以上遅れ、36時間値でほぼ正常化する。一部の症例はこの後更に改善を示し抜管され、残りの例は定常状態となつて、その後96時間値より更に改善して正常肺に近付いて行くことが明らかになった。

この呼吸機能の推移に対するS-TAの量的再補充はRDS肺の改善を促進せず、むしろ二回投与群では $C_{ST}$ 36時間値は低下していた。この低下については肺内に投与された水分の影響も否定し得ない。即ち、初回投与時は肺 complianceは極めて低く、また、肺胞内肺水、間質浮腫等によりこの時点の肺は水分過剰の状態にあり、肺内投与の水分の影響はSurfactantのpositiveな効果によりmaskされる



が，二回投与時はこれらの水分過剰も一定程度回復しており，投与水分の影響が顕在化する可能性がある．事実，この時  $R_{aw}$  も一過性の上昇を見ている<sup>17)</sup>．二回投与群の  $C_{sr}$  の36時間以降の経過は一回投与群に比して低値であったが，ほぼ同様の経過をとった．

これらの結果を踏まえ，更に Surfactant 以外の要因による呼吸機能への影響について，肺間質の水分の動態と s-PDA について検討した．RDS 児の出生後の利尿期の到来は非 RDS に対して遅れるが，利尿期以降 RDS の呼吸状態は劇的に改善し．これは肺間質の余剰水分の排泄によるとされている<sup>15)</sup>．

一方，外因性 Surfactant 投与は内因性 Surfactant の肺胞内分泌以前に呼吸状態を改善させるが，これが同時に肺間質の水分排泄を促進するかどうかは不明である．本研究の結果では，利尿期の到来は S-TA 補充量の異なる両群に差は無く，又，非 RDS 児との比較では RDS 児では利尿期が約16時間遅れていた．こ

れが RDS の肺間質の水分排泄遅延の表現とすれば，呼吸機能との関連では，一回投与群では出生 38 時間頃より  $C_{ST}$  が正常化し，これは利尿期の到来と時間的一致を見ている．またそれ以降の O/I の比較では，RDS 群，非 RDS 群とも有意差は無く利尿は保たれており，RDS 児における利尿の時期的遅れが呼吸機能の推移に關与していることは示唆し得る．しかし，この RDS に於ける利尿の遅れの原因と，二回投与群が更に呼吸機能の回復に時間を要した原因については不明であった．

一方，s-PDA についても両群間に  $C_{ST}$  の経過については有意差は見出せなかった．但し，PDA の時期に一致して  $C_{ST}$  は低下しており（図 16），RDS，特に外因性 Surfactant で治療された RDS では不顕性 PDA も多く発生し，肺浮腫による間質の水分貯留の促進等，呼吸機能の改善に negative に作用する為，PDA による呼吸機能低下の可能性は残った．

以上より以下の点が考察し得る．



臨床所見，特に換気条件が $C_{ST}$ の改善に先行し改善した理由としては，S-TA投与が呼吸時の肺胞虚脱を防止し，機能的残気量（以下FRC）の確立を直ちに可能とし，肺内shuntを低下させた事の表現と考えられる．このFRCの維持が呼吸機能においても当初の改善をもたらすが，その後一定時間は肺間質の水分排泄遅延と，それを増強するPDAの存在により $C_{ST}$ は一定以上には上昇せず，これはS-TA投与によっても克服しえない．従って，複数回投与が著明な効果をもたらさなかったものと思われる．

この点からは，未熟児肺の呼吸機能の推移に於て $C_{ST}$ と共にFRCの評価が重要な位置を占めると考えられるが，FRC測定は未熟児肺ではより困難であり，今後への課題となった．

臨床的にはこのFRC改善の段階で肺の機構が正常化し，呼吸機能が完全に回復した症例は抜管に至るが，肺の状態が不十分なものは

回復まで投与後96時間を要し，それ以降に急激に $C_{ST}$ が上昇する．更にこの段階まで肺に何らかの障害を持ったものは慢性肺疾患に陥ると考えられる．

この肺の機構の改善度の差の理由については，前述の水分排泄の問題と同時に，肺組織 Surfactant の貯蔵，内因性 Surfactant の分泌，肺胞上皮の透過性等肺の成熟度の問題と考えられるが，この点についても本研究では不明である．

また，呼吸機能評価上のもうひとつの大きな問題点として，本研究での測定上の信頼性，即ち，本測定法が $C_{ST}$ を低く見積もる可能性が指摘し得る．これは以下の問題点，即ち，測定時の圧設定の問題，測定時の呼吸回数の影響， $C_{cw}$ の影響，の3点に要約されると考えられる．

圧の影響としては Davis<sup>18)</sup>，Mammel<sup>19)</sup>は Surfactant 投与を受けた未熟児35例の投与前後1時間の $C_{dyn}$ を比較し，自発呼吸時では改



善があったが，人工換気下では全く改善が見られなかったと報告し，これは人工換気下では肺容量以上の圧がかかり，complianceが低く見積もられる為であるとしている．この換気圧過剰によるcompliance低下は，元々complianceが低い程増幅され得る．しかし本研究中MAP, O.IはS-TA投与後に有意に低下しており， $C_{ST}$ が押えられていた時間帯と改善してきた時間帯の換気条件との間に大きな差は無く，むしろ一貫して緩徐な条件で換気されていた．また，非RDS4例に対してPIPを変更して行った呼吸機能の検討では，圧の変化に最も良く反応した $V_T$ も研究対象例ではほぼ一定であり，換気条件に測定値の適格性を損なうだけの差は無かったと言える．

又，未熟児呼吸障害では特徴的に多呼吸を主症状とするが，この多呼吸は $C_{dyn}$ については周波数依存性をもたらし，更にcomplianceを低く評価する可能性がある．しかし，本研究の呼吸機能測定法は，人工換気下の調節呼

吸の Flow-Volume curve の分析を基本としており<sup>20)</sup>，少なくとも自発呼吸の影響は無い．また，換気回数の多い程自発呼吸の影響が無くなり，圧と流量の関係をより正確に反映しうる．これらからは測定時の呼吸回数の影響は殆ど無く，特に  $C_{ayn}$  に比して  $C_{sr}$  は上記の如き影響は受けにくいと考えられる．

最後の問題点は， $C_{rs}$  が実際の  $C_L$  より低く見積もられ，正確な評価を成し得ないという点である． $C_{ayn}$  は食道バルーンを用いて胸腔内圧を測定する点で圧変化をより正確に反映し， $C_{sr}$  よりも適格な測定法とされる．しかしながら，この食道内圧の測定自体が新生児，特に未熟児では胸郭の歪み<sup>21)</sup>，測定チューブの位置と太さ<sup>22)</sup>等によって大きく変化し，更には食道内圧と胸腔内圧との相関は無く，食道内圧の測定そのものを疑問視する報告すらある<sup>23)</sup>．また，既に方法の項で述べた如く，未熟児においては  $C_{cw}$  は  $C_L$  に比して異常に高く， $C_{rs}$  の測定は  $C_L$  評価の何ら



の障壁にもならない。Gerhardtら<sup>24)</sup>は、新生児期と乳児期の compliance 測定では、胸郭の固くなる乳児期では  $C_{dyn} \geq C_{st}$  となるが、胸郭の柔らかい新生児期では両者に差は無く、新生児期での  $C_{st}$  の測定は十分に児の呼吸状態を反映すると報告している。今回用いた調節呼吸下の  $C_{st}$  測定法は、以上の点からも十分に信頼性の置ける方法と考えられる。

以上の結果を踏まえ、最後に RDS 児に対する換気条件の至適設定について考察する。

RDS の肺の機構、機能の変化は極めて早い時間単位で刻々と変化し、S-TA の投与はその時間的变化を更に早いものとした。これに対する換気条件の至適設定は重要な課題であり、本研究の目的の一つでもある。これに対して結論的には次の様に言える。

第一には、当初の臨床的改善が認められた時点では FRC は維持されているが compliance は不十分な状態にある。従って特に圧設定は即座に緩めるべきでは無く、慎重を期す必要

がある．具体的にはこの段階では肺内 shunt は低下し，酸素化は改善しており， $FiO_2$  は低下し得る．次に，利尿期以降は肺間質の余剰水分が排泄され compliance の上昇が見込まれ，圧設定の低下を開始出来る．

これらの換気条件変更の指標として従来通りの動脈血ガス分析と同時に呼吸機能の経時的測定が重要であり，特に  $C_{ST}$  の推移が最も重要な指標と考えられる．

#### 結 語

1．人工サーファクタント補充療法として S-TA 投与を受けた RDS22 例について臨床的改善度について検討した結果，投与直後より有意の改善を見，その効果は持続した．

2．この 22 例中 13 例については従来法による一回投与を行ない，経時的呼吸機能測定を行なった．その結果，臨床所見と同様に投与直後より改善をみたが，呼吸機能の推移の最良の指標である  $C_{ST}$  の正常化には更に 36 時間以上を要した．



3. これは, Surfactant 欠乏肺 に対する S-TA 一回補充療法が, 直ちに肺の機能を回復し得ない事を示すと考えられた.

4. 同時期に 9 例の RDS に対して出生後 24 時間に S-TA の量的再補充を施行し呼吸機能の変化について比較検討したが, 一回投与群と二回投与群の間に有意の差は見い出せず, 補充量の不足が呼吸機能改善を遅らせる原因とは言えなかった.

5. 他の要因として PDA, 肺間質の水分の移動について検討したが,  $C_{ST}$  の改善の時期と利尿期の開始に時期的な一致が見られ, これらが呼吸機能に対して影響する事は示唆された.

6. 以上の現象の説明として, S-TA 投与は FRC を直ちに確立するが, compliance の正常化には一定の時間が必要であり, その原因としては肺外の要因, 特に水分と PDA の影響が考慮されたが明確にし得なかった.

7. 本研究で用いた呼吸機能測定法は充分

信頼性に足り，且つ非侵襲的であり，新生児，特に未熟児の測定には有効であった．

8．また，未解決の問題として，呼吸機能評価上未熟児RDSのFRCの推移と，肺の構造的未熟性に対する肺成熟の指標の検討が今後のRDS研究上の課題と考えられた．



## 文 献

- 1) Avery, M. E., and Mead, J.: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.*, 97:517, 1959.
- 2) Fujiwara, T., et al.: Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.*, 1:55, 1980.
- 3) Fujiwara, T., et al.: Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatr.* 86:753, 1990.
- 4) Clements, J., et al.: Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test

for surfactant in amniotic fluid.

N. Engl. J. Med., 286:1077, 1972.

5) Pattie, R. E., et al.: Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. Brit. J. Obstet. Gynecol., 86:615, 1979.

6) Transwell, A. K., et al.: Single-step gastric shake test. Arch. Dis. Child., 52:541, 1977.

7) 古橋 信晃, 堺 武男 他: 胎児肺成熟度指標としての羊水 phosphatidylglycerol (PG) の Amniostat-FLM による測定法の検討. 周産期医学, 18:327, 1988.

8) Boros, S. J., and Campbell, K.: A comparison of the effects of high frequency-low tidal volume and low frequency-high tidal volume mechanical ventilation. J. Pediatr., 97:108, 1980.

9) Brudon, D. S., et al.: Compliance,



alveolar-arterial oxygen difference,  
and oxygenation index changes in  
patients managed with  
extracorporeal membrane  
oxygenation. *Pediatr. Pulmonol.*,  
9:19, 1990.

10) Gerhardt, T and Bancalari, E.: Chest wall  
compliance in full term and  
premature infants.

*Acta. Pediatr. Scand.* ., 9:359, 1980.

11) 江口秀史 他：特異アポ蛋白を指標とし  
た新生児気道吸引液中肺サーファクタント  
の経時的測定．新生児誌，24:723，  
1988．

12) 江口秀史 他：特異アポ蛋白を指標とし  
た新生児気道吸引液中肺サーファクタント  
の経時的測定．第2報：肺サーファクタン  
ト投与例における内因性サーファクタント  
の動態．新生児誌，24：814．1988．

13) Goetzman, B. W., : Understanding Broncho-

pulmonary dysplasia. Am. J. Dis. Child.,  
140:332, 1986.

14) Yeh, T. F., et al.: Clinical evaluation  
of premature infants with patent  
ductus arteriosus. Crit. Care. Med., 9:  
655, 1981.

15) Langman, C. B., et al.: The diuresis  
of respiratory distress syndrome  
and its relationship to oxygenation.  
J. Pediatr., 98:462, 1981.

16) 田村正徳 他：呼吸窮迫症候群に対する  
人工サーファクタント気管内注入の呼吸機  
能に及ぼす影響．医学のあゆみ，144：927  
，1988．

17) Nadel, J. A., et al.: Location and  
mechanism of airway constriction after  
barium sulfate microembolism. J. Appl.  
Physiol., 19:387, 1964.

18) Davis, J. M., et al.: Changes in  
pulmonary mechanics after the



administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med., 319:476, 1988.

19) Mammel, M. C., et al.: Effect of spontaneous and mechanical breathing on dynamic lung mechanics in hyaline membrane disease. Pediatr. Pulmonol., 8:222, 1990.

20) LeSouef, P. N., et al.: Passive respiratory mechanics in newborns and children. Am. Rev. Respir. Dis., 129:552, 1984.

21) LeSouef, P. N., et al.: Influence of chest wall distortion on esophageal pressure. J. Appl. Physiol. 55:353, 1983.

22) Asher, M. I., et al.: Measurement of pleural pressure in neonates. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise. Physiol., 52:491, 1982.

23) Mayock, D. E., et al.: Estimation of intrapleural pressure in the newborn. *Pediatr. Pulmonol.*, 9:30, 1990.

24) Gerhardt, T., et al.: Comparison of dynamic and static measurements of respiratory mechanics in infants.

*J. Pediatr.*, 114:120, 1989.



Table 1. Demographic data on hospitalized 938 infants

Total hospitalized number	938	( 16 / month )
Mechanical ventilation	151 / 938	( 16.1 % )
Deaths	63 / 938	( 6.7 % )
RDS	65 / 151	( 43.3 % )
S-TA administration	70 / 151	( 46.4 % )

Tohoku Univ. Newborn Room ( 1986.1 ~ 1990.12 )

Table 2. Demographic data on 65 infants with RDS

	65	
Total RDS number	62 / 65	( 95.4 % )
Ventilated RDS	58 / 65	( 89.2 % )
S-TA administration	23 / 65	( 35.4 % )
Deaths		

Tohoku Univ. Newborn Room ( 1986.1 ~ 1990.12 )



Table 3. Pulmonary function from 8 control infants

Gastational age	27.38	±	2.50	wks.
Birth weight	1023	±	319	gr.
Tidal volume ( $V_T$ )	7.75	±	1.21	ml/kg
Airway resistance ( $R_{aw}$ )	197.0	±	47.7	cmH <sub>2</sub> O/L/sec
Static compliance ( $C_{ST}$ )	0.75	±	0.12	ml/cmH <sub>2</sub> O/kg
Time constant ( $T_c$ )	0.23	±	0.05	sec.

Table 4. Demographic data on infants in two groups

	Single dose group ( n = 13 )	Double dose group ( n = 9 )
Gestational age (W)	29.5 ± 2.4	29.2 ± 2.1
B irth weight (G)	1382 ± 423	1216 ± 309
I.M.V (H)	178.2 ± 423.2	238.0 ± 324.3
P.D.A	3/13	4/ 9
B.P.D	2/13	1/ 9
1st S-TA (H)	2.65 ± 1.1	2.35 ± 1.22
2nd S-TA (H)		21.2 ± 9.5 *

\*hours after 1st administration



Table 5. Demographic data on infants with and without RDS

	no RDS (n = 22)	RDS (n = 22)
Gestational age (W)	28.9 $\pm$ 1.5	29.1 $\pm$ 2.3
Birth weight (G)	1219 $\pm$ 180	1243 $\pm$ 339



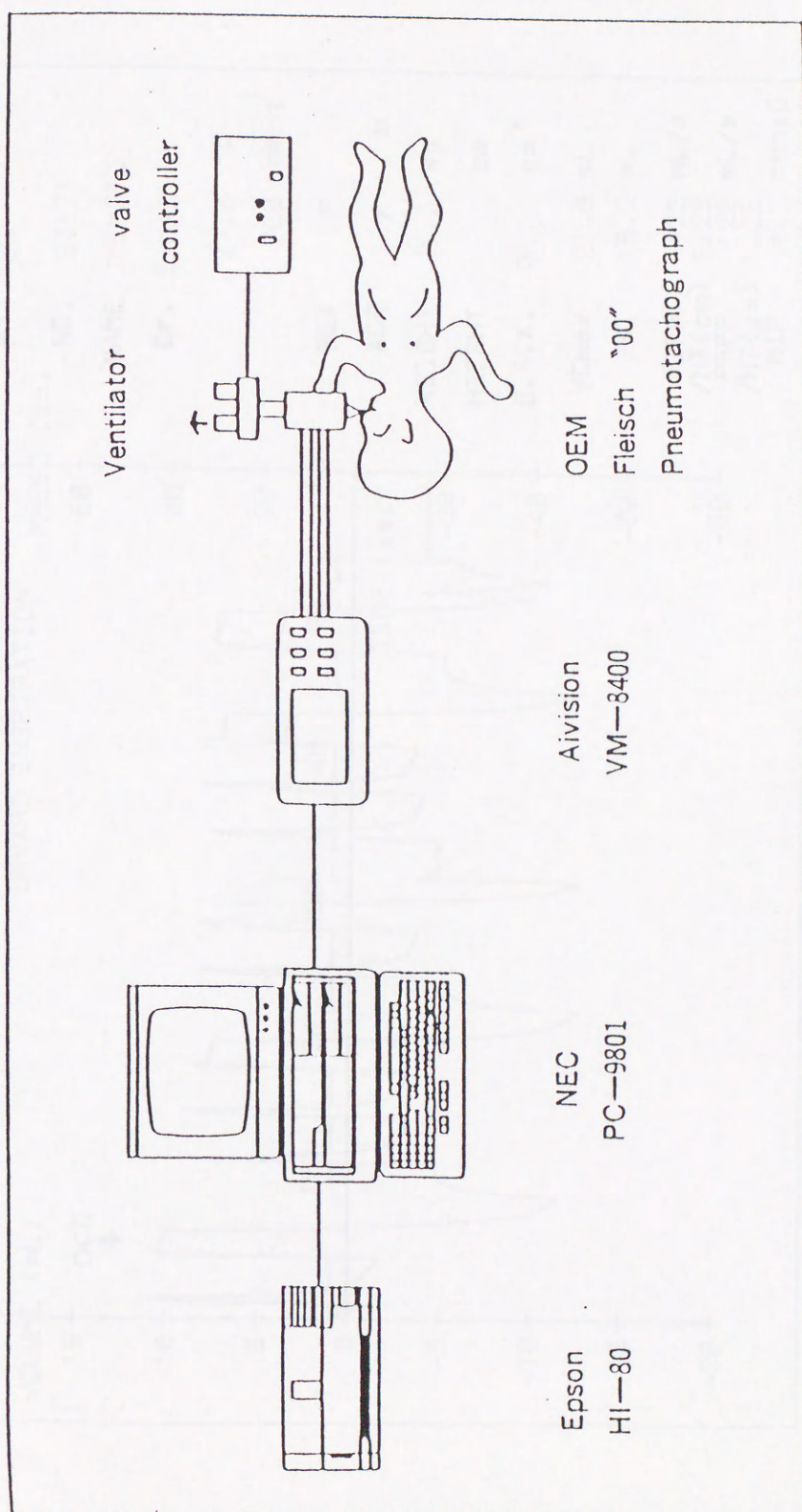


Fig 1. Apparatus used to measure pulmonary function in intubated infants.



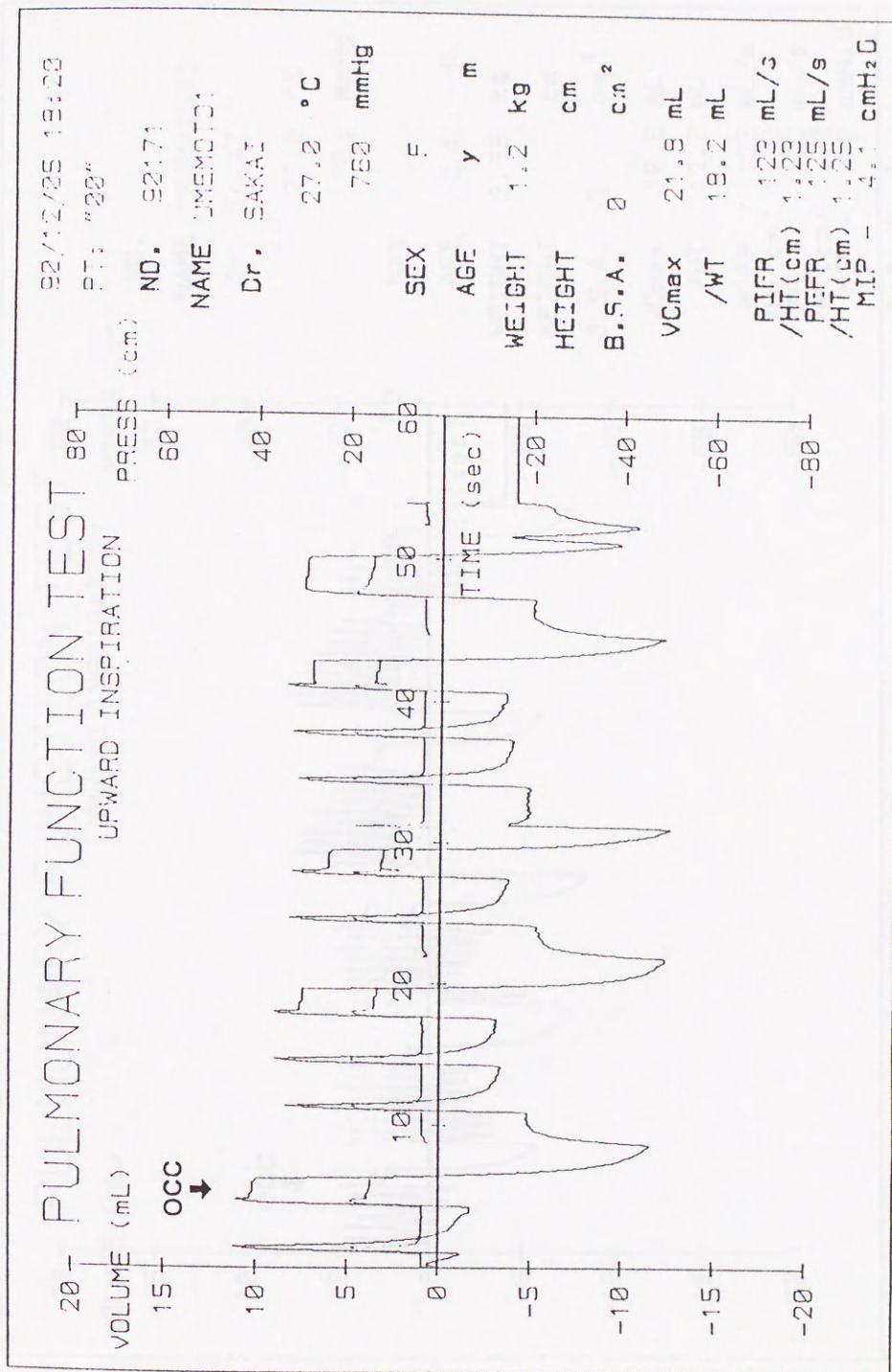


Fig 2. Typical tracing of a 1.230g infant ventilated at 20 bpm and pressure of 15/2cmH<sub>2</sub>O.



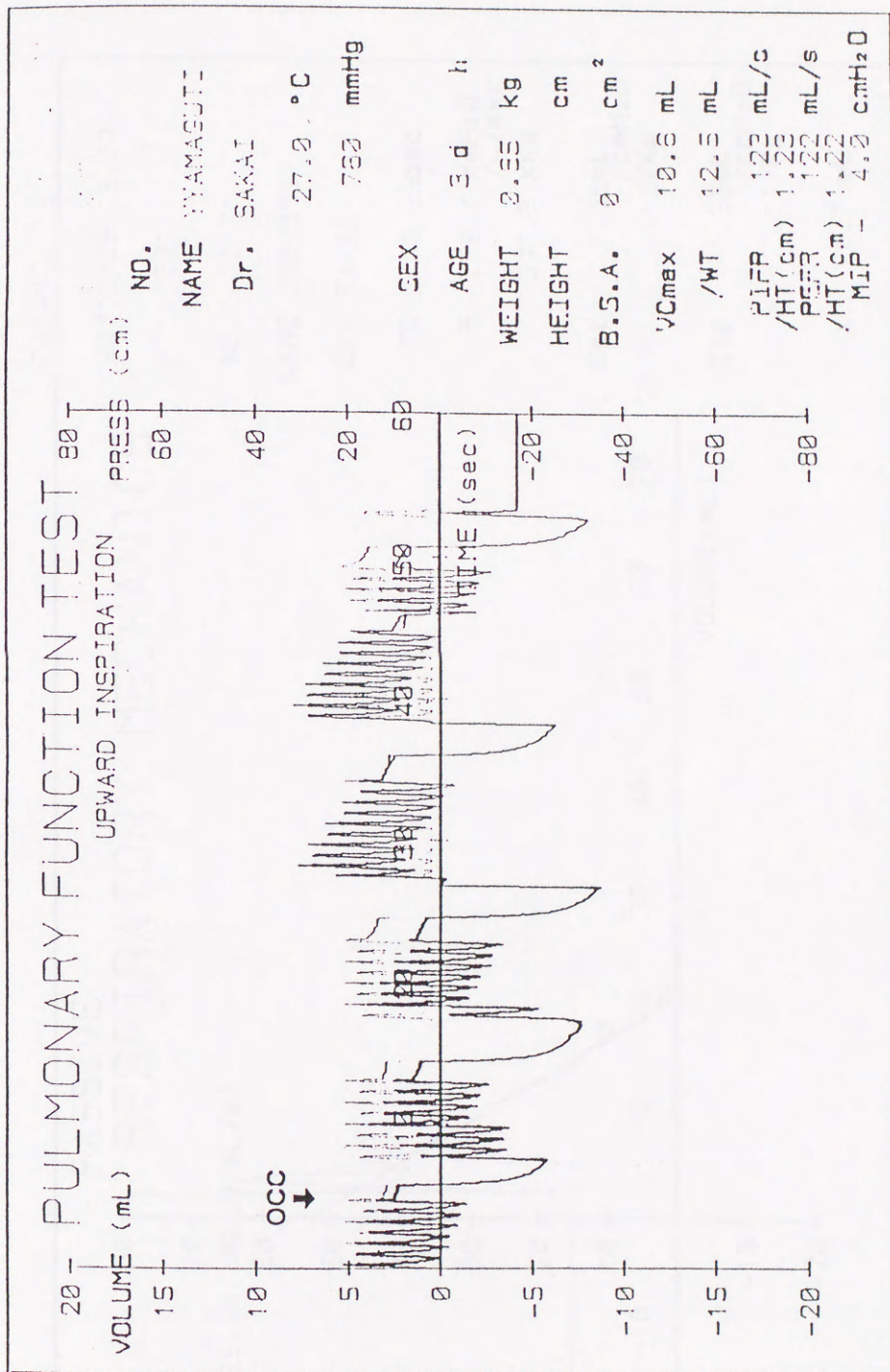


Fig 3. Tracing of 850 g infant on hyperventilation (100 bpm).



DATE: 12/35

# PASSIVE RESPIRATORY MECHANICS

30/12/35 15:23

PT: "23"

NO. 32171

NAME UMEMOTO1

Dr. SAKAI

TC 2.33sec

R 233.4 cmH<sub>2</sub>O  
/L/sec  
247.3 xKg

Cst 1.33mL  
/cmH<sub>2</sub>O  
1.15/Kg

CIs 1.33mL  
/cmH<sub>2</sub>O  
1.11/Kg

X 22.7 mL

Y 53.6 mL/sec

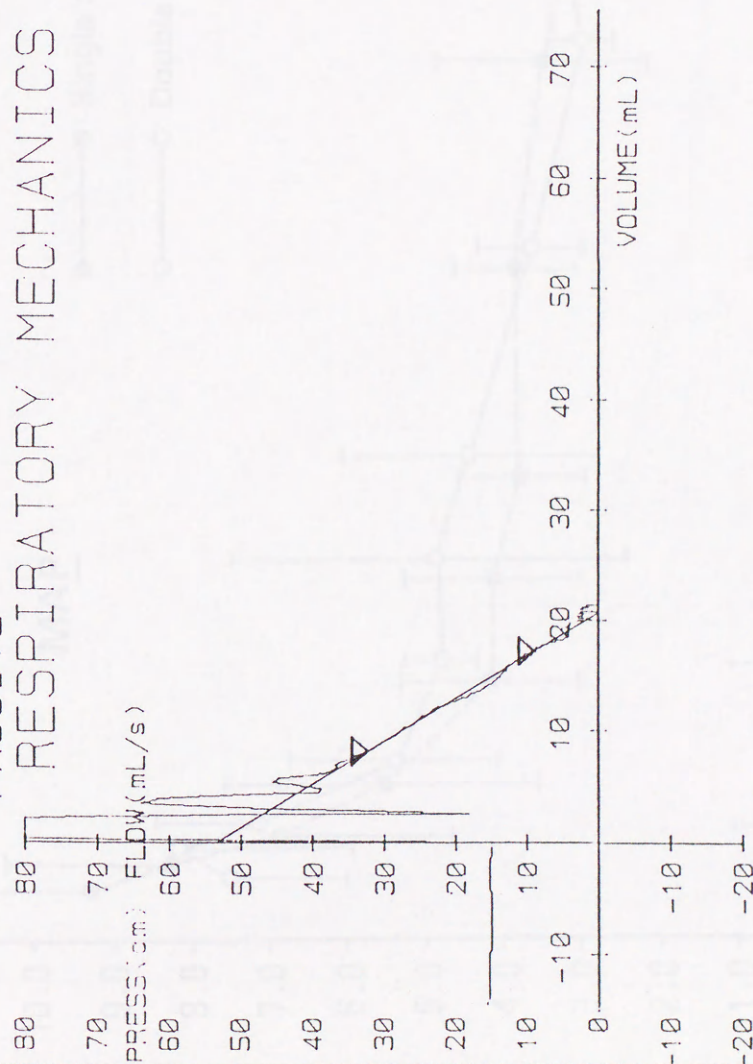


Fig 4. Typical expiratory flow-volume curve.



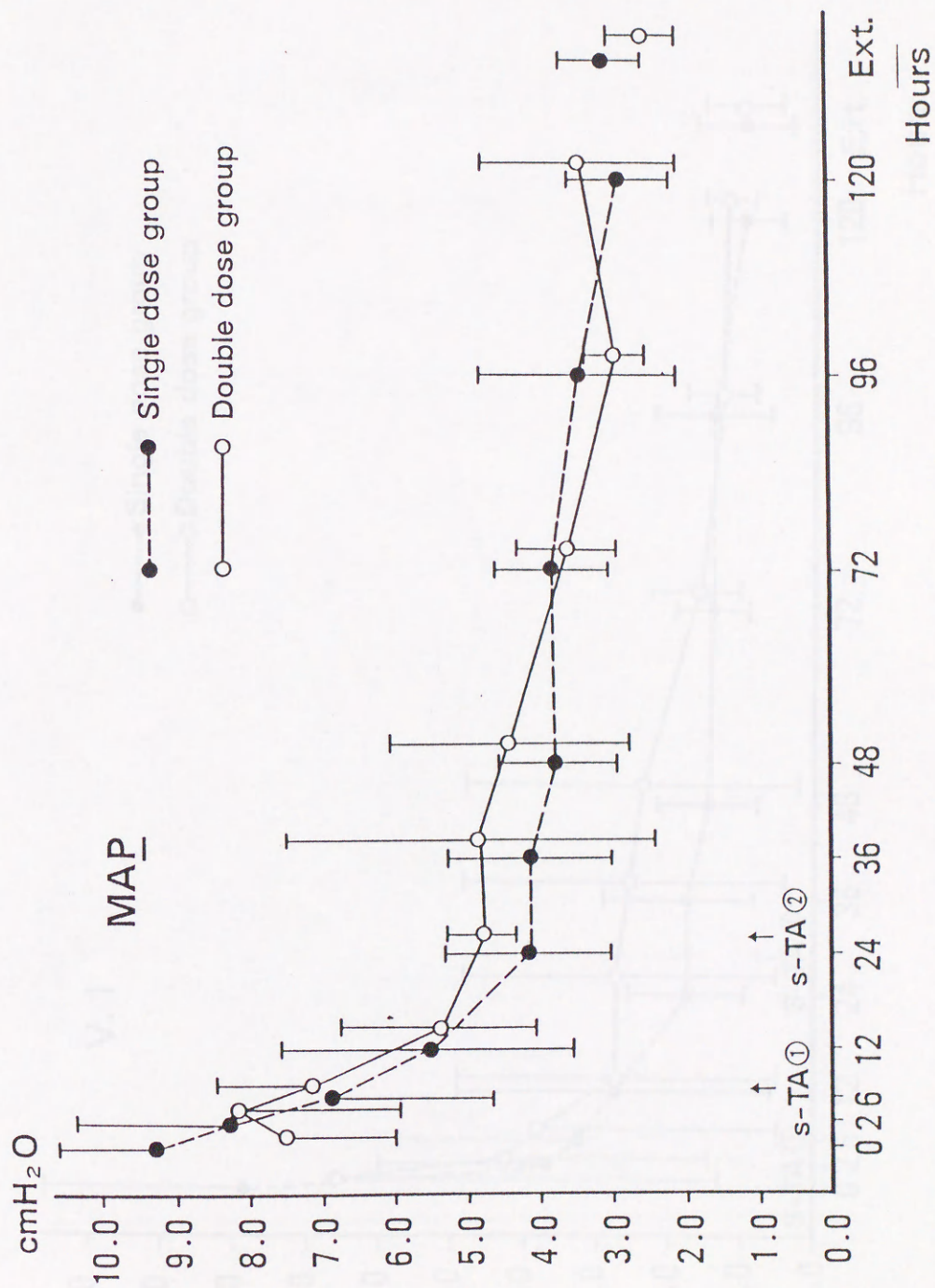


Fig 5. Comparison of mean airway pressure (MAP).



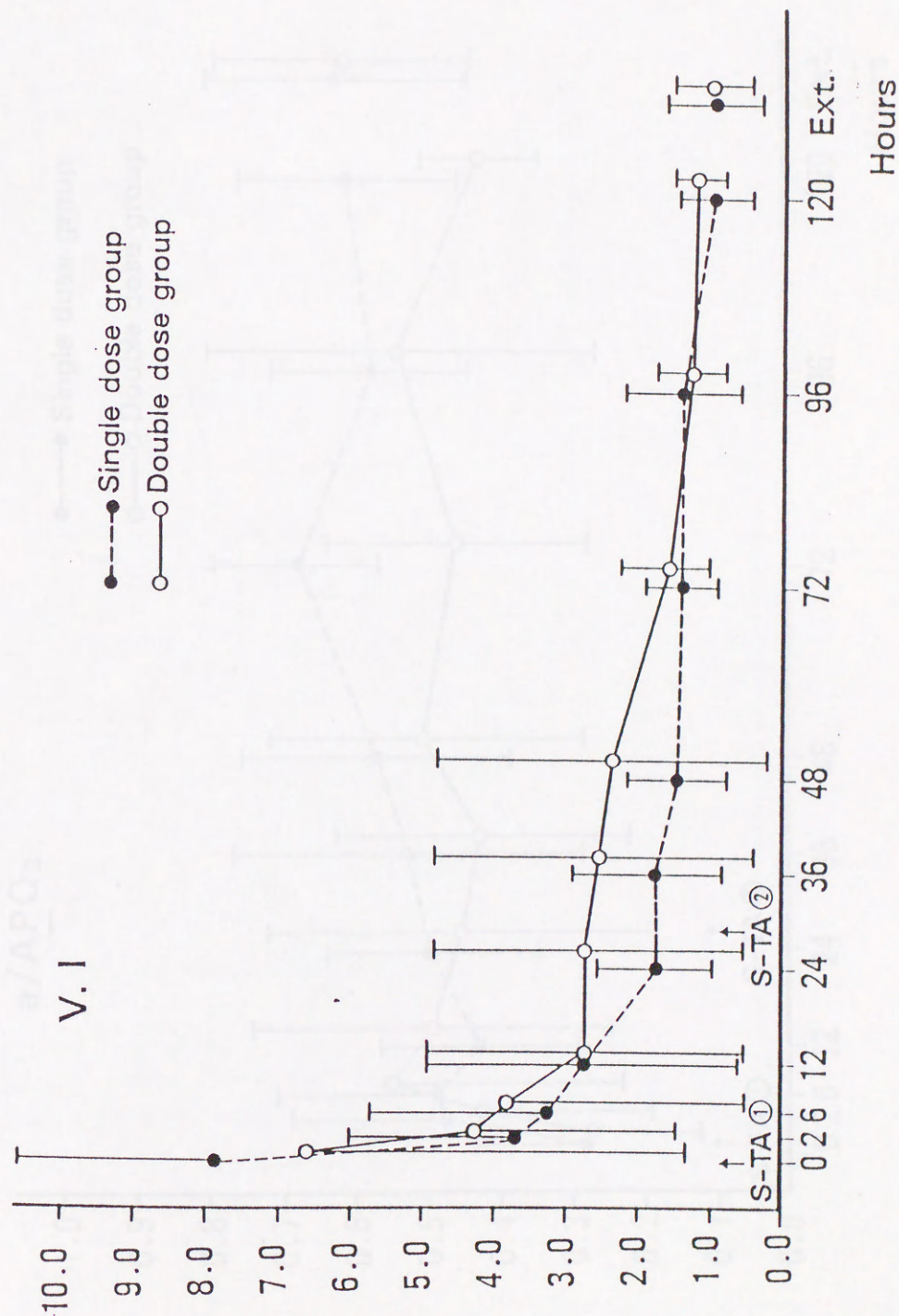


Fig 6. Comparison of ventilatory index (VI).



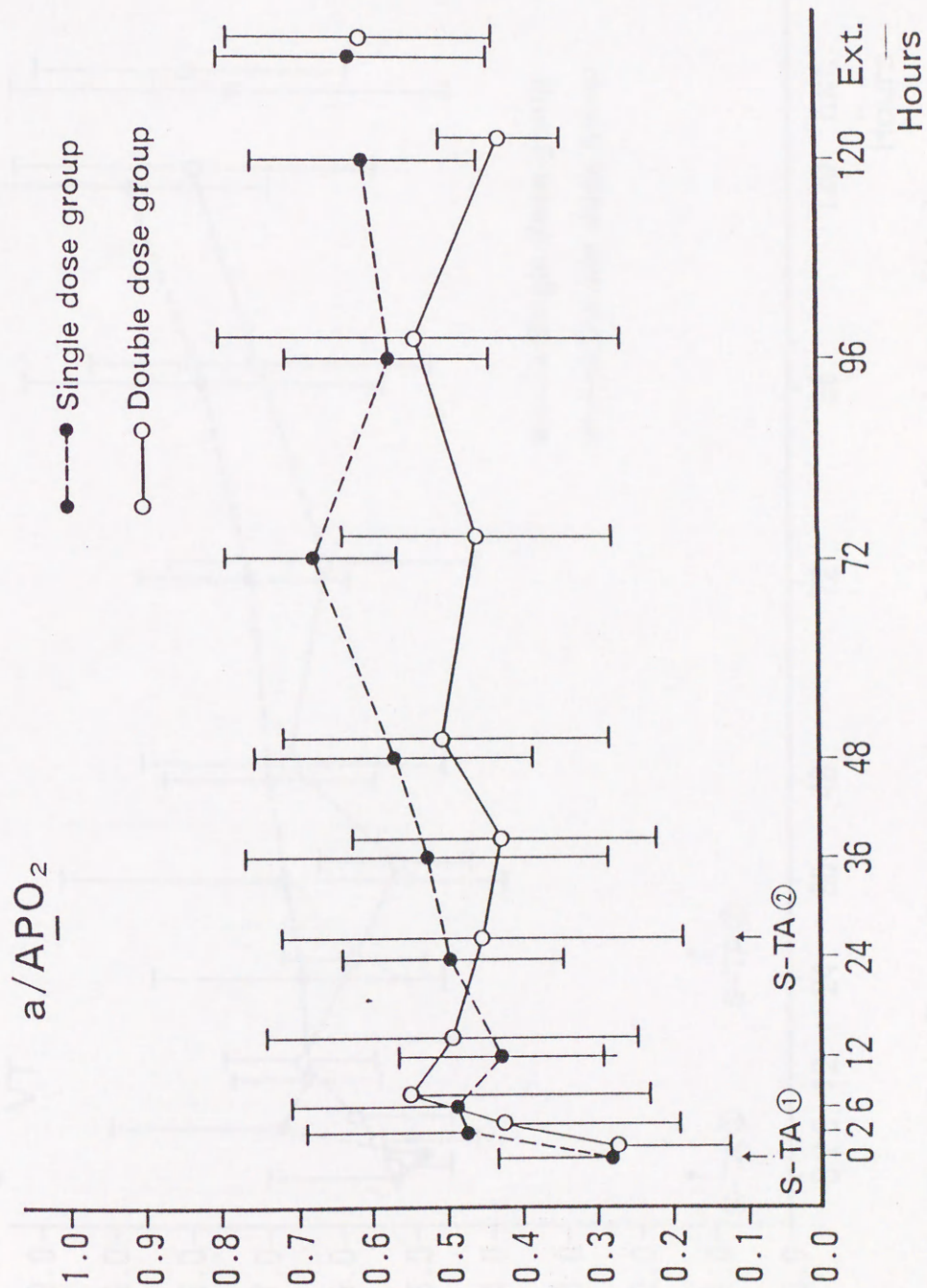


Fig 7. Comparison of PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> ratio (a/APO<sub>2</sub>).



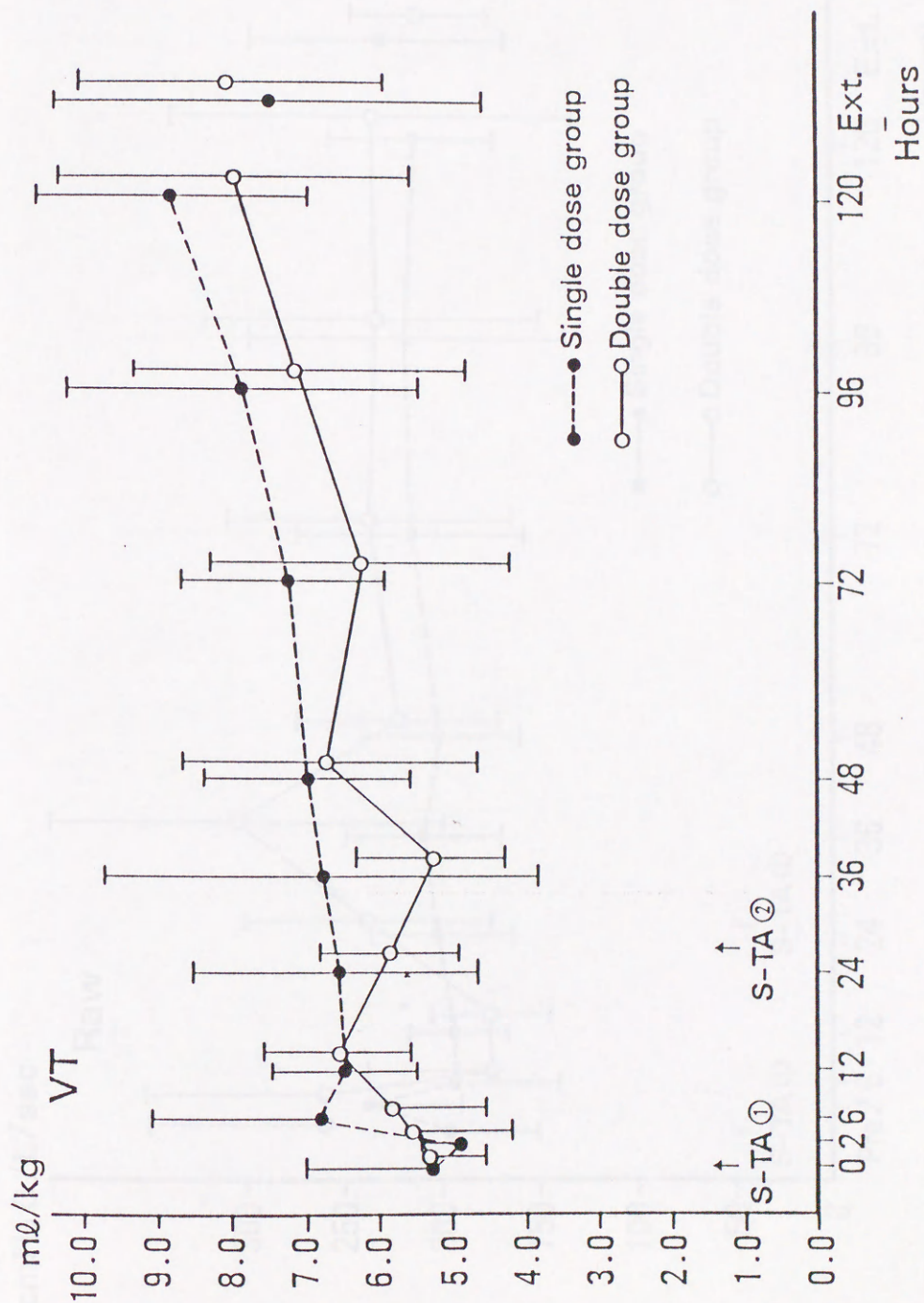


Fig 8. Comparison of tidal volume ( $V_T$ ).



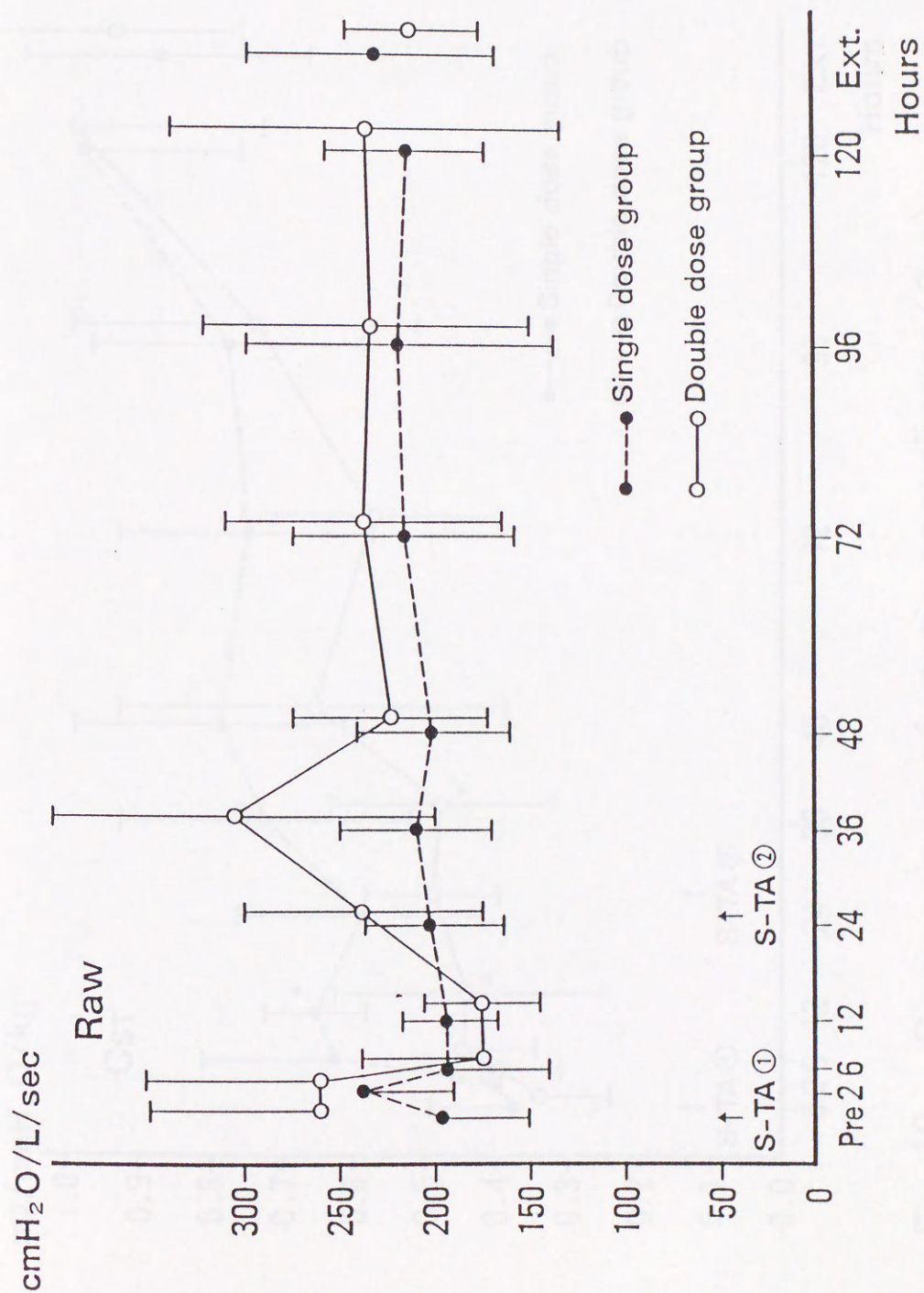


Fig 9. Comparison of airway resistance (Raw).



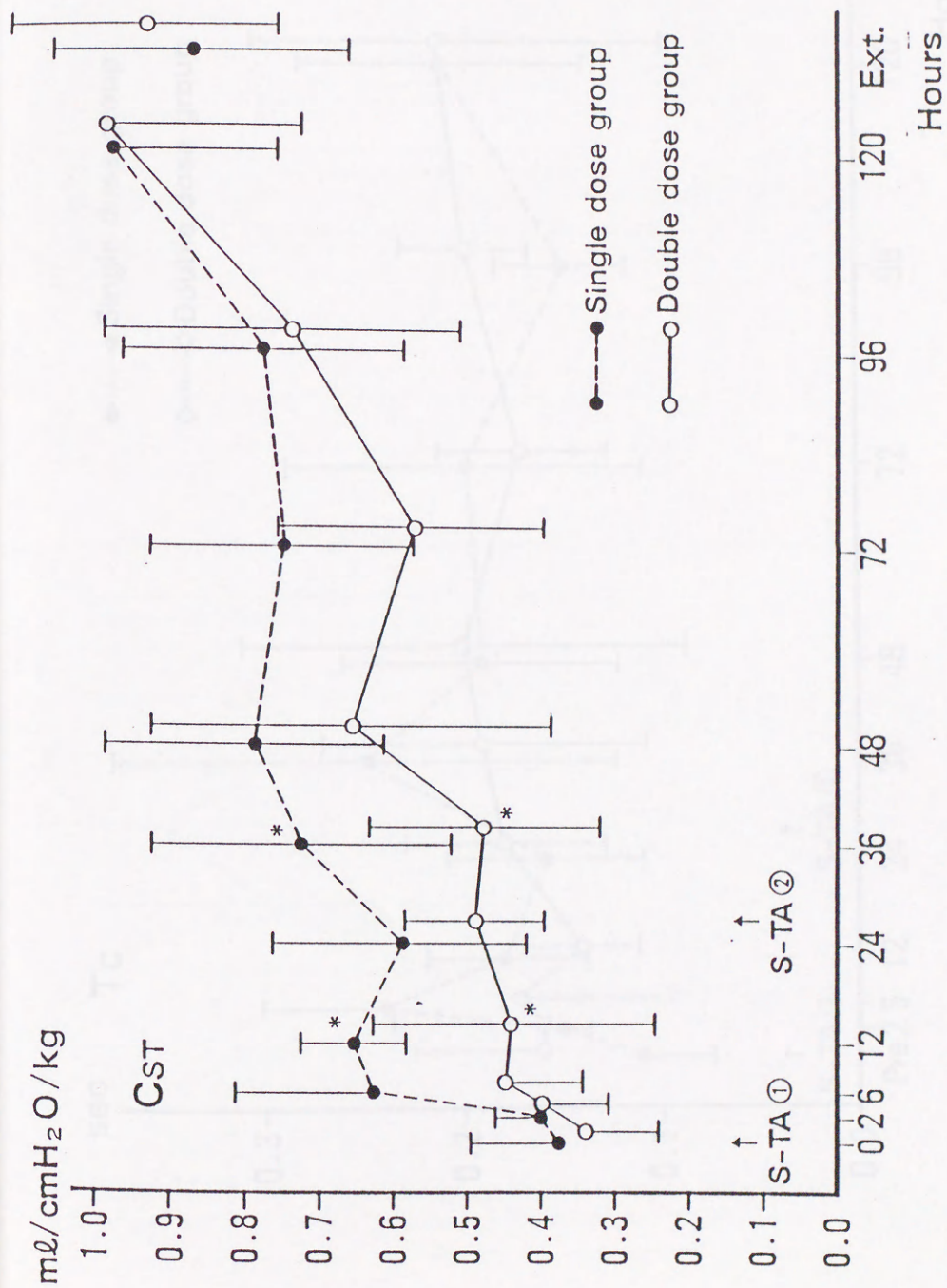


Fig 10. Comparison of static compliance (Cst).

\* P < 0.05



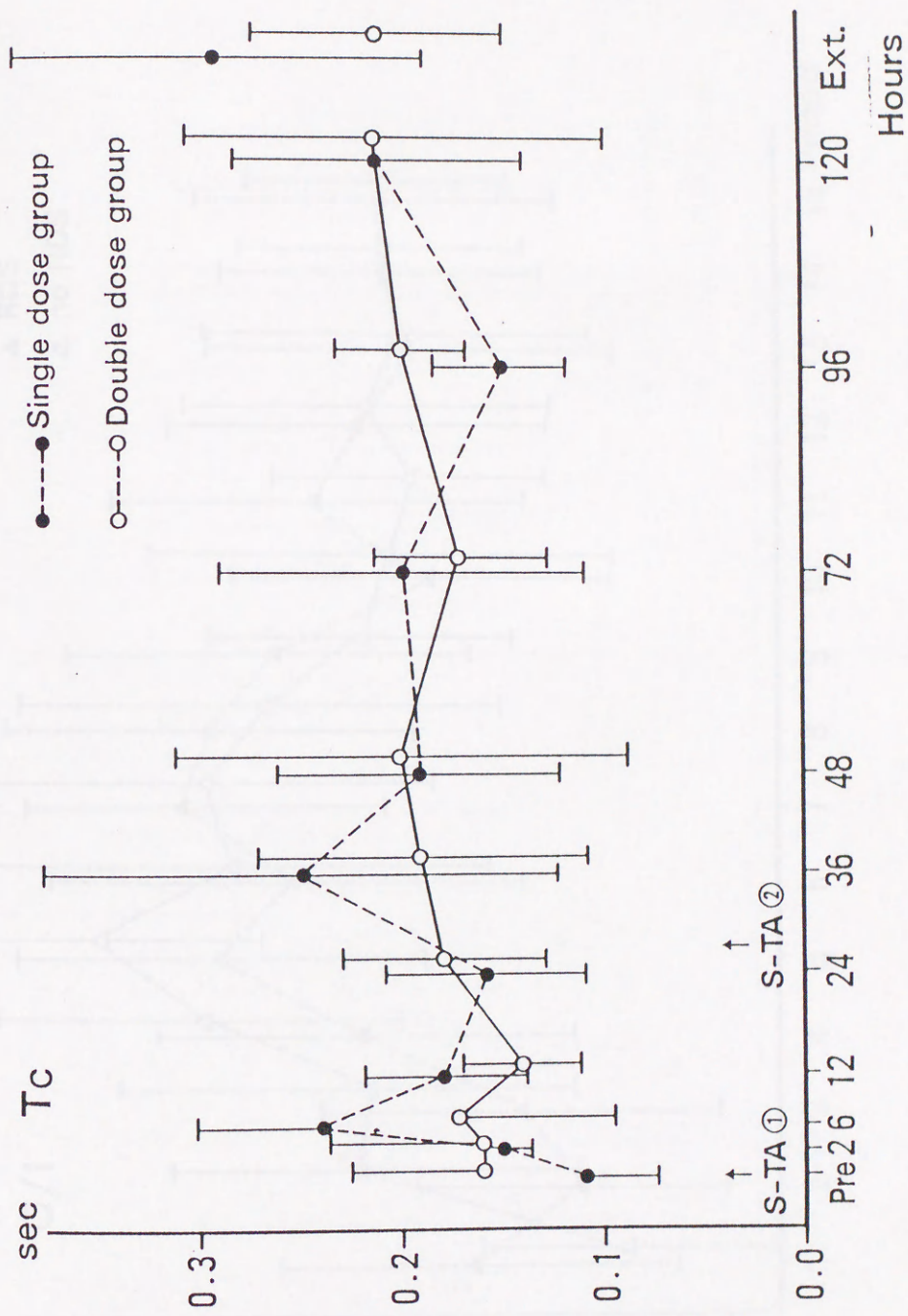


Fig 11. Comparison of time constant (Tc).



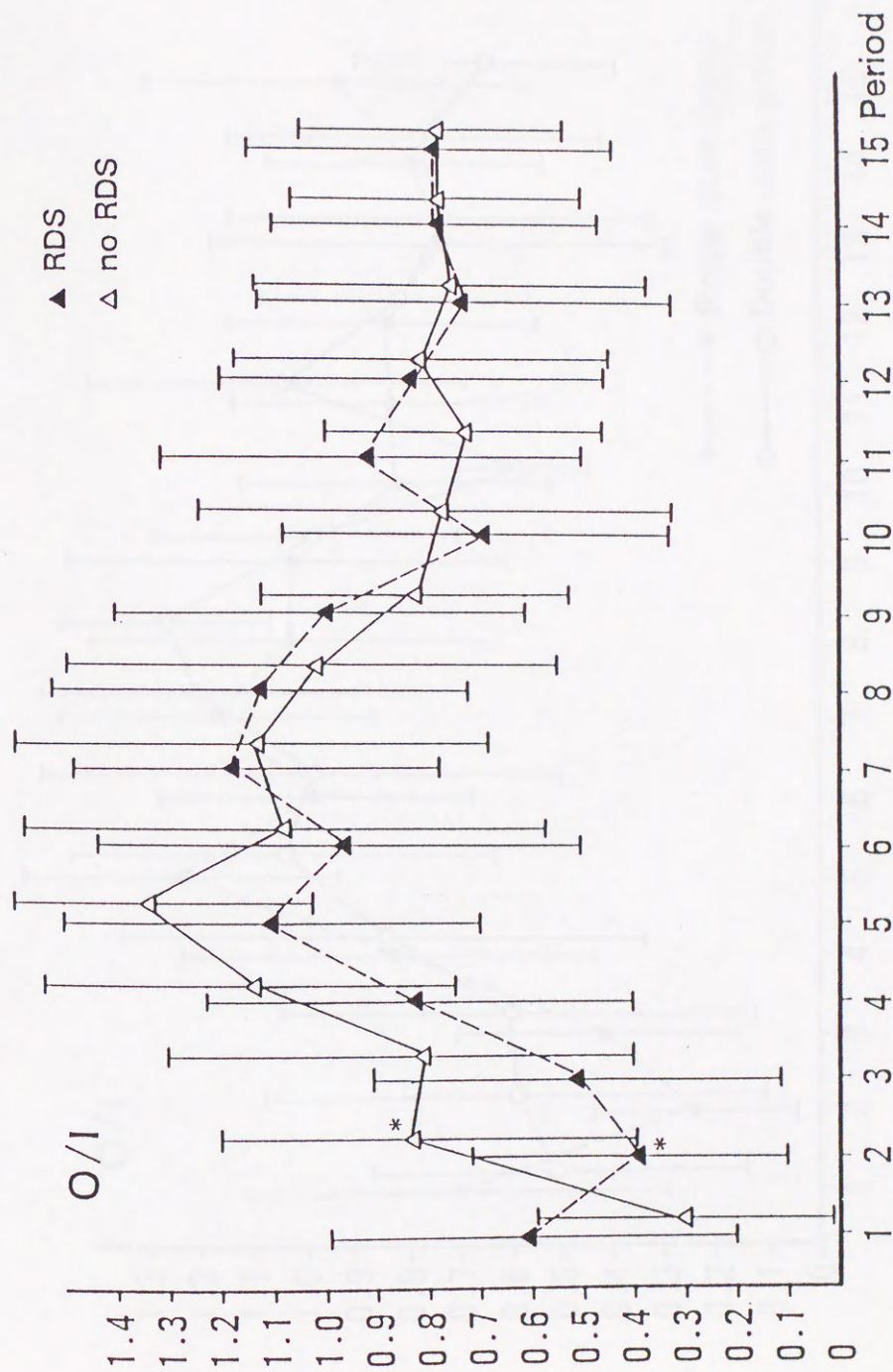


Fig 12. Comparison of O/I ratio between RDS infants and no RDS infants.  
 \*  $p < 0.05$



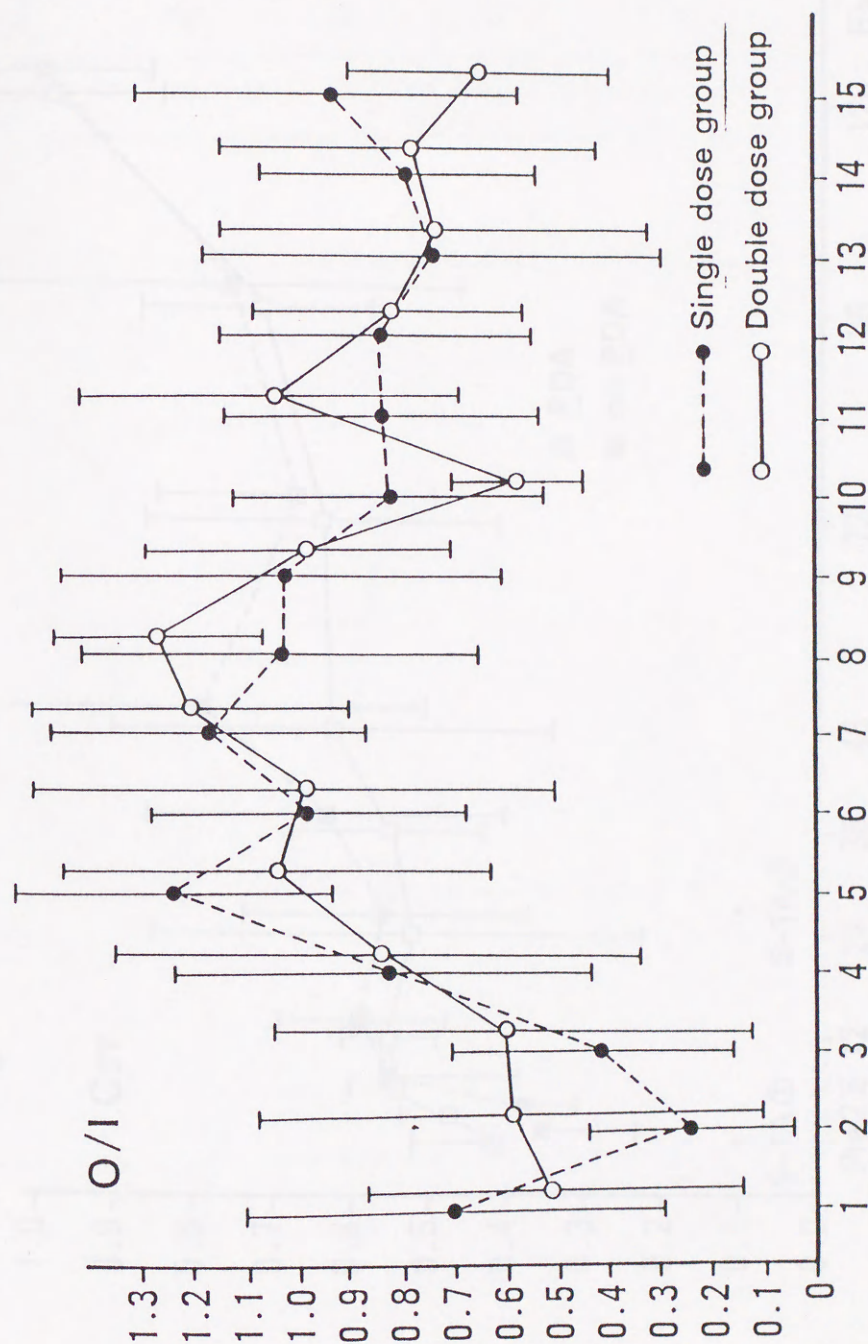


Fig 13. Comparison of O/I ratio between two groups.



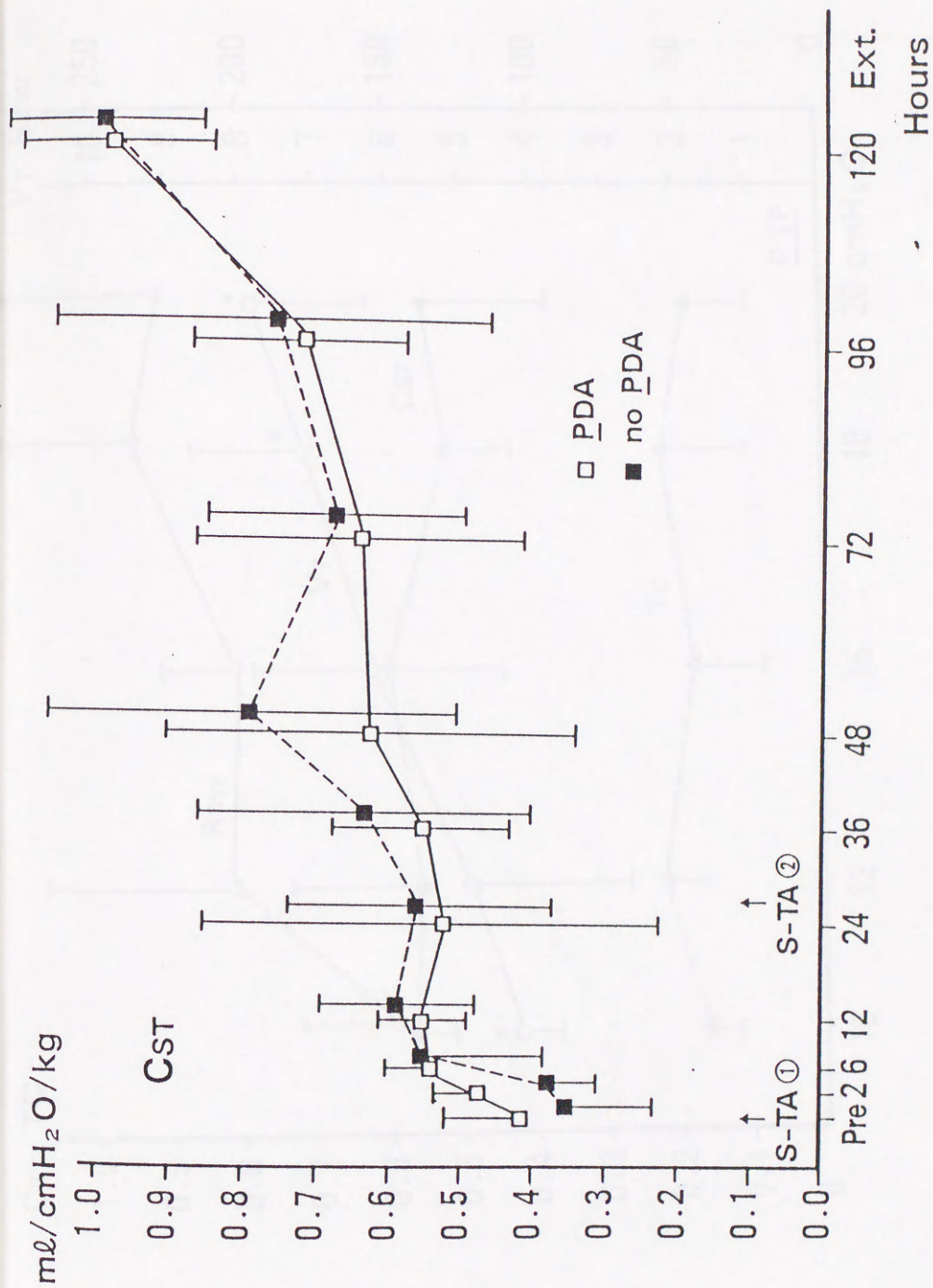


Fig 14. Comparison of Cst between PDA infants and no PDA infants.



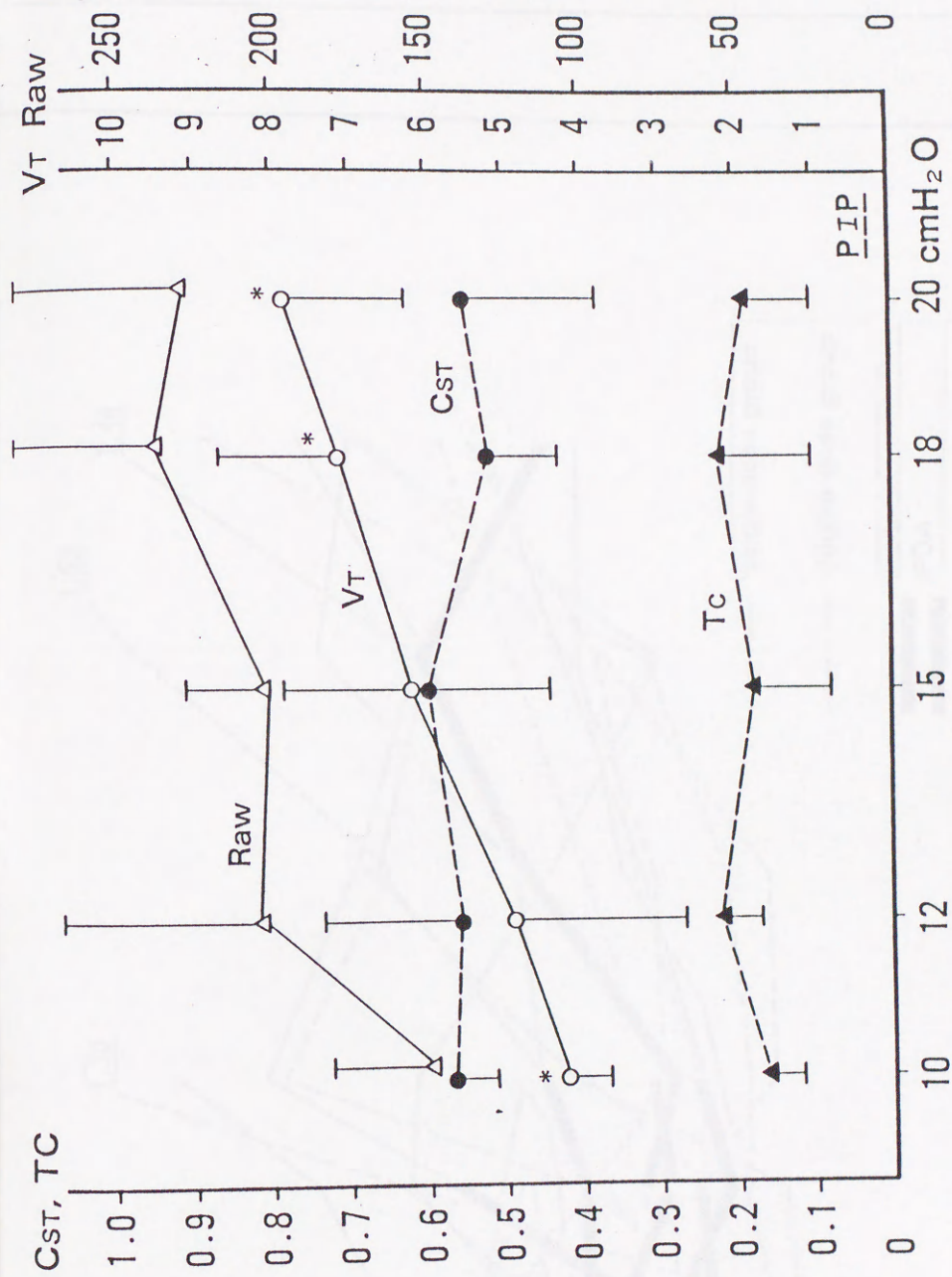


Fig 15. Changes of pulmonary function at various peak inspiratory pressure.  
\*  $p < 0.05$



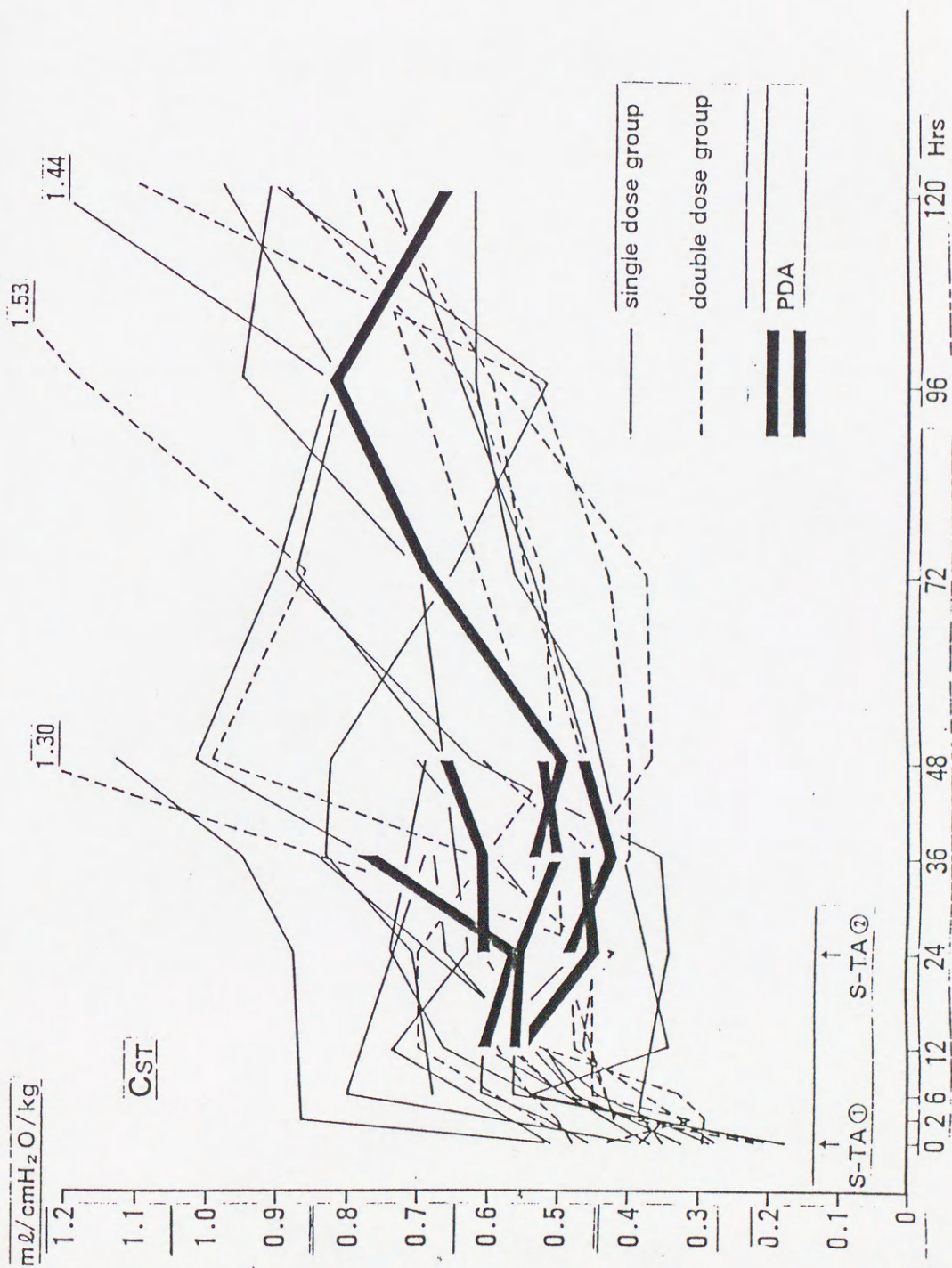
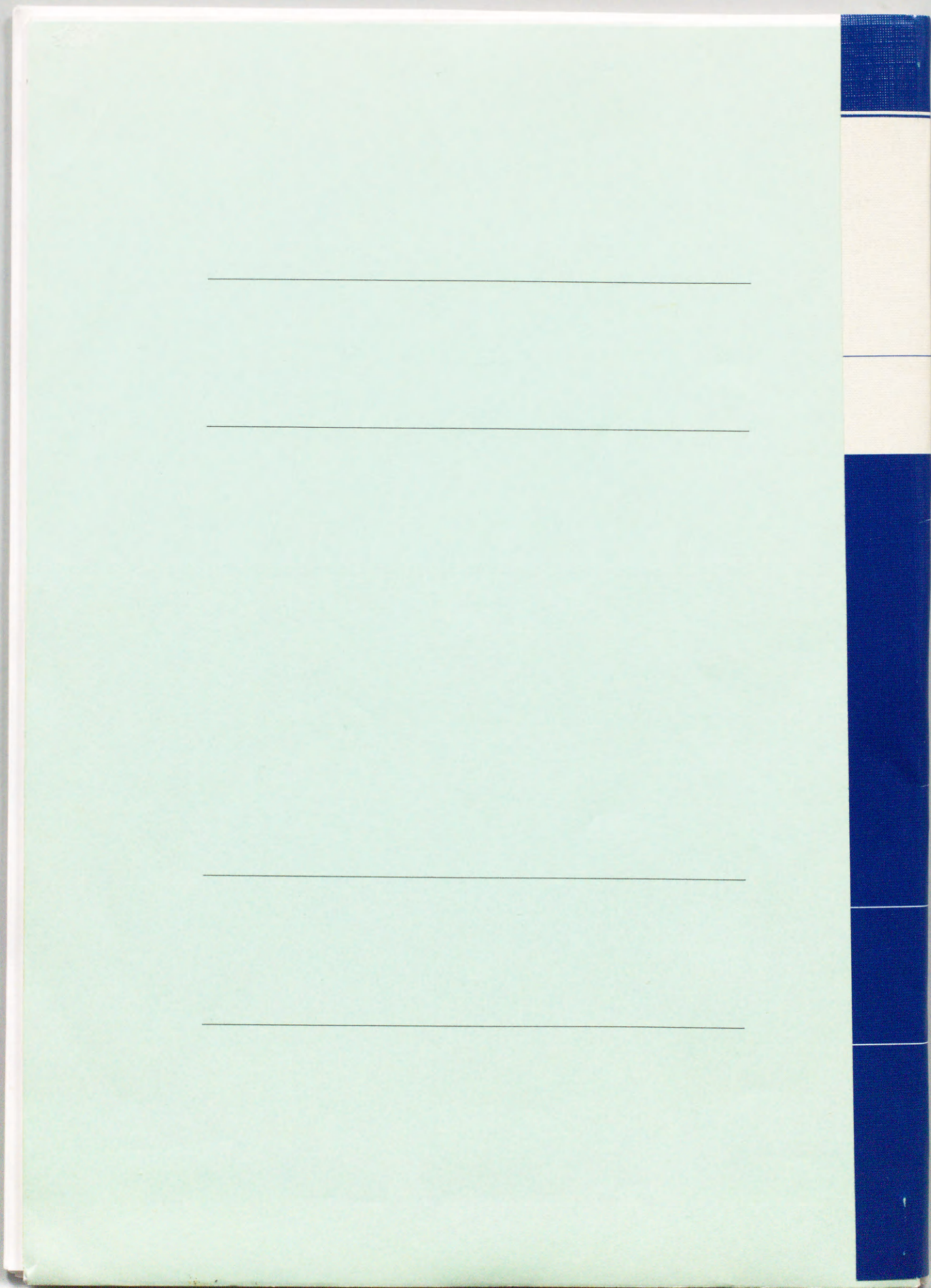
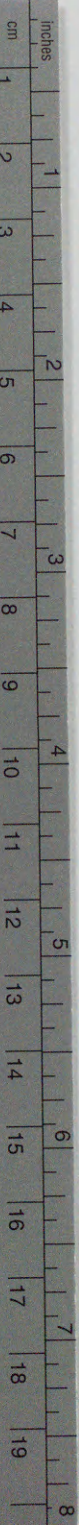


Fig 16. Changes of Cst in 22 infants with RDS





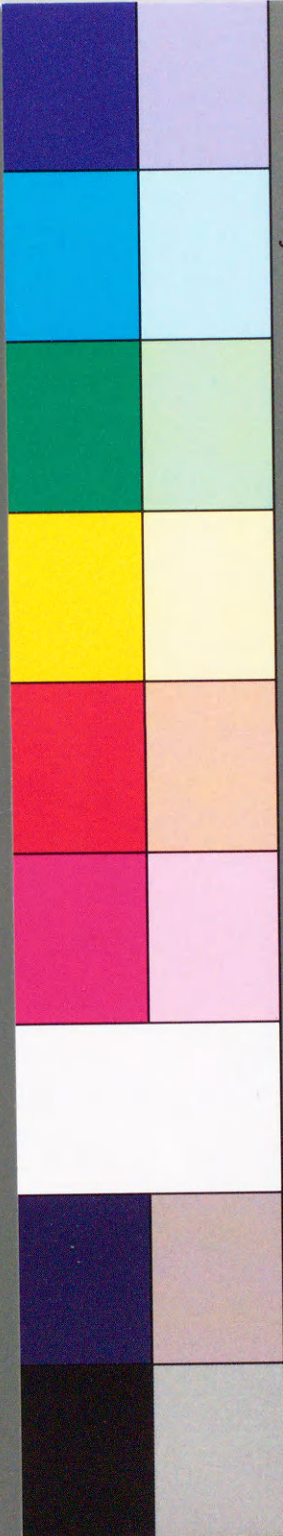




# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



## Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

